UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 41

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT

DES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES

PAR LE

SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 15 Mars 1922

PAR

Robert VERGNET

Né à Cayenne (Guyanne-Française), le 12 Novembre 1894

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

BOSC, professeur, *Président.*
GRANEL, professeur.
EUZIERE, agrégé.
MARGAROT, agrégé.

Assesseurs.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1922

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT

DES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES

PAR LE

SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 41

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT

DES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES

PAR LE

SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 15 Mars 1922

PAR

Robert VERGNET

Né à Cayenne (Guyanne-Française), le 12 Novembre 1894

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

. UNIV.
LIOTHEEK
EIDEN

Examinateurs de la Thèse — BOSC, professeur, *Président*. GRANEL, professeur. EUZIERE, agrégé. MARGAROT, agrégé. — *Assesseurs*.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1922

PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs

Anatomie	MM. GILIS.
Histologie	VIALLETON.
	GRYNFELTT
Physiologie	HEDON.
Physique médicale	N...
Chimie biologique et médicale	DERRIEN, *doyen.*
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Anatomie pathologique	MASSABUAU.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC.
Pathologie interne	N...
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.
Hygiène	BERTIN-SANS (H.)
Médecine légale et toxicologie	N...
Clinique médicale	DUCAMP.
	VEDEL.
	TEDENAT.
Clinique chirurgicale	FORGUE, *assesseur*
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET.
Clinique ophtalmologique	TRUC.
Clinique des maladies des enfants	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR.
Clinique gynécologique	DE ROUVILLE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU.

Honorariat

Doyens honoraires: MM. VIALLETON et MAIRET.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS, RODET et IMBERT

Secrétaires honoraires: MM. GOT et IZARD

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie	GRYNFELTT.
Clinique propédeutique de chirurgie	MM. RICHE.
Clinique propédeutique de médecine	RIMBAUD.
Clinique des maladies des vieillards	EUZIERE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	MARGAROT.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN.
Pathologie chirurgicale	ETIENNE.
Accouchements	DELMAS (P.).
Pharmacologie	GALAVIELLE.
Matière médicale	CABANNES.
Clinique des maladies des enfants	LEENHARDT.
Stomatologie	Dr WATON.
Histologie	Dr GRANEL F.

Agrégés en exercice

Médecine	MM. LEENHARDT.	Chirurgie	MM. RICHE.
	GAUSSEL.		ETIENNE.
	EUZIERE.		LAPEYRE.
	RIMBAUD.	Accouchements	DELMAS (P.)
	MARGAROT.	Histoire natur.	GALAVIELLE
Anatomie	DELMAS (J.)		CABANNES
Chimie	MESTREZAT	Physique	PECH.

Examinateurs de la thèse:

M. BOSC, profes., *Président.*	MM. EUZIERE, agrégé.
GRANEL, professeur.	MARGAROT, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

DIRECTEUR DES POSTES DE LA GUYANE FRANÇAISE

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

Faible témoignage de profonde gratitude pour son amour et ses sacrifices.

A MA FEMME

Faible témoignage de profond amour.

A MA FILLE MARIE-THÉRÈSE

A MON FRÈRE LE DOCTEUR HENRY VERGNET

A MA SŒUR

R. VERGNET.

A MES BEAUX-PARENTS

Profond témoignage de reconnaissance.

A MA TANTE A. LANNES

A MES BELLES-SŒURS

A MON BEAU-FRÈRE

A MA TANTE J. BRAS

A MA TANTE G. DUFOY

A MES COUSINS A. ET M. LANNES ET C. BRAS

A MON ONCLE TH. JACOB DE MARRE

COLONEL D'ARTILLERIE COLONIALE EN RETRAITE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MON ONCLE LE DOCTEUR A. CAILLARD

INSPECTEUR DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE A NEVERS

R. VERGNET.

A MON COUSIN LE DOCTEUR CHARLES ROCAZ

MÉDECIN DES HOPITAUX DE BORDEAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MES AMIS

ET PARTICULIÈREMENT A MON AMI

JEAN BEAUGÈRE

A MES MAITRES

DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE NANTES

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI LE MEIGNEN

MÉDECIN DES HOPITAUX DE NANTES

CHEF DES TRAVAUX PHYSIOLOGIQUES A L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE NANTES

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

Qui a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse et nous aider de ses conseils. Qu'il nous permette ici de lui exprimer notre vive reconnaissance pour la sympathie qu'il a toujours témoignée à nous et notre famille.

R. VERGNET.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOSC

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALES

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A MON JURY DE THÈSE

R. VERGNET.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT

DES

PARALYSIES DIPHTÉRIQUES

PAR LE SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

INTRODUCTION

La question du traitement des paralysies diphtériques par le sérum antidiphtérique est encore discutée.

Sans vouloir retenir l'argument des adversaires de la méthode sur la plus grande fréquence des paralysies diphtériques depuis l'apparition de la sérothérapie, il est certain que la médication spécifique de la diphtérie, si elle guérit à merveille les accidents locaux, ne prévient pas toujours les complications paralytiques consécutives. Est-ce à dire qu'elle soit absolument inefficace vis-à-vis d'une paralysie confirmée? Nous ne le pensons pas.

Une deuxième objection, souvent faite à la sérothérapie est la suivante. En présence de l'habituelle bénignité des paralysies diphtériques qui, on le sait, guérissent toutes seules, dans la plupart des cas, on peut se demander si l'influence du sérum n'est pas illusoire devant cette tendance naturelle à la guérison.

A ce point de vue, nous devons distinguer nettement deux catégories de paralysies diphtériques :

1° Les unes, précoces, apparaissant au début de l'affection locale et faisant le plus souvent porter leurs effets sur la musculature voisine du point infecté (voile du palais, musculature oculaire).

2° Les autres, tardives, survenant du vingtième au quarantième jour, se localisant aussi le plus souvent au voile du palais, mais pouvant aussi se généraliser et envahir les différents groupes musculaires des yeux, de la face, du tronc ou des membres.

Or, tandis que les premières sont franchement bénignes et ont une tendance naturelle à la guérison, les secondes ont, au contraire, une particulière gravité. Elles sont durables, résistent aux traitements purement symptomatiques, ont une redoutable tendance à l'extension progressive, à la généralisation, menaçant le malade de complications cardio-bulbaires mortelles.

Et comme d'autre part, il est impossible de savoir si une paralysie précoce, à début velo palatin, restera localisée à ce niveau et si elle ne s'étendra pas au bout d'un temps plus ou moins long pour revêtir les caractères de gravité des paralysies diphtériques tardives, il semble absolument nécessaire d'avoir recours d'emblée, dans tous les cas à la sérothérapie antidiphtérique.

De plus, même dans les cas de paralysie bénigne, le sérum n'est pas sans une influence très nette sur l'évolution plus favorable des lésions. Aussi peut-on s'étonner de ne trouver dans la littérature ophtalmologique notamment, étant donnée la fréquence des manifestations oculaires post-diphtériques, que de rares observations de paralysies oculaires diphtériques traitées par le sérum.

Certains ophtalmologistes considèrent la sérothérapie

comme sans action lorsque la paralysie est constituée. C'est l'opinion exprimée par Schirneer et que nous retrouvons dans l'*Encyclopédie française d'ophtalmologie.*

D'autres auteurs, précisément parce qu'il s'agit là de manifestations oculaires, guérissant spontanément en quatre ou huit semaines, hésitent à recourir au sérum.

Cependant, si nous nous en rapportons à quelques observations publiées: notamment un cas de Ginestous où 2 injections de sérum firent passer l'amplitude d'accommodation de 2 à 3 et l'amplitude de convergence de 3 à 19 angles métriques; et de même, le cas personnel que nous rapportons dans cette étude, l'action du sérum paraît remarquablement efficace.

Les observations qui font l'objet de notre travail, ont été recueillies dans le service de M. Le Meignan, médecin des hôpitaux de Nantes, au cours d'une épidémie récente qui s'est montrée particulièrement propice au développement des paralysies diphtériques. Elles nous ont permis d'observer de tels effets favorables du sérum sur la marche de ces paralysies, qu'elles nous ont paru mériter d'en faire le sujet de notre thèse.

Comme elles constituent la base clinique essentielle de ce travail, nous avons tenu à les placer au premier plan.

Dans un deuxième chapitre, nous avons exposé les considérations pathogéniques sur les paralysies diphtériques susceptibles d'éclairer le mode d'action du sérum sur ces paralysies.

Enfin, dans un dernier chapitre de traitement, nous avons tenu à préciser certaines indications de la méthode qui offre à notre sens un tel intérêt pratique qu'elle devrait être adoptée par la généralité des médecins.

OBSERVATIONS

Observation Première

(Personnelle)

G. X..., 5 ans, entre à l'Hôtel-Dieu de Nantes, salle B, au début de mai 1920, pour paralysie diphtérique.

L'angine à fausses membranes, responsable des complications actuelles, remonte à trois semaines. Plusieurs injections de sérum antidiphtérique ont été pratiquées à cette époque, influençant assez rapidement les lésions locales, mais qui ont été impuissantes à prévenir l'apparition de la polynévrite pour laquelle cet enfant est amené à l'hôpital.

A l'entrée, la paralysie intéresse le voile du palais, puis progressivement la musculature de la nuque, du tronc et des membres.

A ce stade de l'évolution, on note du nasonnement, une impossibilité absolue de la déglutition avec rejet des aliments par les fosses nasales.

L'examen de la gorge montre le voile du palais tombant, immobile. La recherche du réflexe nauséeux ne provoque aucun mouvement actif de défense de la musculature vélo-palatine.

L'état général est précaire. L'amaigrissement est con-

sidérable, d'apparence cachectique. Le pouls est mou, mal frappé, rapide (90 à 100). La température oscille entre 37 et 38°.

Dès les premiers jours de son entrée, le malade fut mis au traitement par le sérum antidiphtérique à hautes doses.

En même temps, des injections hypodermiques de sulfate de spartéine et strychnine furent pratiquées.

Pour alimenter le malade, on eut recours à la sonde œsophagienne introduite par les fosses nasales.

Les injections de sérum antidiphtérique furent continuées pendant vingt-sept jours, à raison de 40 centimètres cubes *pro die*. Au total, 1.080 centimètres cubes furent ainsi injectés.

Dès le dixième jour, la parésie des membres manifesta une régression notable qui ne fit que s'accentuer les jours suivants.

Au vingtième jour, la paralysie du voile du palais avait disparu.

En juillet, deux mois après son entrée, le malade quittait l'hôpital, complètement guéri, ayant augmenté de 4 kilos.

Il est à noter que, lors de chaque injection, nous versions au préalable quelques gouttes de sérum dans les narines du petit malade, tandis qu'on lui maintenait la tête renversée en arrière, de façon à bien imprégner la muqueuse rhino-pharyngée par le liquide antidiphtérique.

Aucune manifestation sérique, ni complication d'aucune sorte n'a été observée au cours du traitement.

Observation II

(Communiquée par M. le Docteur Le Meignen, médecin des Hôpitaux de Nantes)

X..., ans, entre à l'hôpital, dans le service de M. le docteur Le Meignen, pour paralysie diphtérique.

Le début de la maladie actuelle remonte à cinq semaines et s'est fait par une angine érythémateuse de l'amygdale gauche. L'évolution de la lésion amygdalienne s'est effectuée spontanément, sans injection de sérum antidiphtérique. L'enfant a craché du pus et le tout a paru terminé en une quinzaine de jours.

Le malade garde la chambre huit jours, puis effectue sa première sortie et, le soir même, au dîner, il présente des troubles manifestes de la déglutition pour les liquides. Les aliments solides sont cependant déglutis. Il existe en outre de la difficulté de la parole.

Le lendemain, au réveil, du nasonnement vient s'ajouter aux troubles précédents.

A l'entrée, on note une paralysie du voile du palais, plus accusée du côté gauche, avec déviation de la luette de ce côté. Le voile est tombant. Il ne réagit pas à l'attouchement par l'abaisse-langue.

En outre, le nasonnement est très net, la déglutition des liquides difficile. L'enfant ne peut faire effort pour souffler.

Il n'existe pas d'autres localisations nerveuses. Il n'y a pas de troubles oculaires ni auditifs.

L'état général est celui d'un sujet infecté.

La peau et les muqueuses sont pâles et décolorées.

Il y a un peu d'arythmie cardiaque.

Il n'y a pas d'albumine dans les urines.

La température est normale.

L'examen bactériologique de l'exsudat pharyngé montre l'absence de bacilles de Lœfler. On trouve de l'entérocoque, du pneumocoque, du tétragène.

L'ensemencement négatif confirme l'examen direct.

Etant donné les débuts de la maladie actuelle, on institue le traitement par le sérum antidiphtérique.

Le 6 novembre on injecte 20 centimètres cubes de sérum, le 7 novembre 10 centimètres cubes, le 8 novembre 10 centimètres cubes.

En outre, on donne VIII gouttes de teinture de strophantus tous les jours jusqu'au 16 novembre.

L'arythmie disparaît le 13 novembre.

Le 15 novembre on observe un érythème prurigineux aux cuisses au lieu d'injection, érythème qui a disparu le lendemain et s'est généralisé au reste du corps.

Le 17 novembre, l'éruption sérique n'est plus visible qu'en quelques points isolés sur la poitrine.

L'amélioration des troubles paralytiques se dessine.

Le 19 novembre on fait une nouvelle injection de 10 centimètres cubes de sérum, après inoculation antianaphylactique préalable selon la méthode de Besredka.

Le 20 novembre, 10 centimètres cubes de sérum.

Aucun accident sérique n'est observé.

La guérison survient rapidement. Le malade sort le 25 novembre, guéri.

Observation III

(Due à l'obligeance du Docteur Le Meignen)

Il s'agit d'un enfant de 3 ans, qui a eu une diphtérie, vérifiée par l'examen bactériologique dans les premiers jours de novembre 1919. Le traitement a consisté en une seule injection de sérum antidiphtérique qui a suffi à amener la guérison, mais, par mesure de prudence, on donne à l'enfant des pastilles au sérum desséché pendant la convalescence.

Le 16 novembre, l'état général change brusquement. Il existe de la parésie du voile du palais, des signes de bronchite, de la température. Rapidement l'état empire et le 20 novembre, jour où M. le docteur Le Meignen voit le malade pour la première fois, la paralysie est des plus manifestes. De plus, l'enfant présente des signes d'asphyxie, la poitrine est encombrée de râles fins; cependant les signes locaux d'auscultation ne paraissent pas en rapport avec la dyspnée présentée par le malade.

A l'examen, on observe une paralysie complète du voile du palais avec atteinte parétique des muscles du tronc et des membres inférieurs. L'enfant ne peut rester assis dans son lit que soutenu sous les aisselles; la station debout est impossible.

Le premier jour on injecte 30 centimètres cubes de sérum antidiphtérique, les jours suivants, le 21 et le 22 novembre, 20 centimètres cubes. Dès ce moment, l'amélioration se dessine, les symptômes respiratoires disparaissent. Les 24, 25 et 26 novembre, on injecte 10 centimètres cubes par jour. Progressivement, les manifestations parétiques s'atténuent. Le 26 novembre l'enfant respire

normalement et peut être considéré comme guéri. Cependant les chutes sont, pendant quelque temps encore, assez fréquentes.

Aucun accident sérique n'a été observé.

Observation IV

(Due à l'obligeance du Docteur Le Meignen)

Enfant de 13 ans, amené en consultation parce qu'il perd ses matières fécales. La mère fait remonter tous les symptômes actuels à une chute faite quinze jours auparavant.

A l'examen, on note un état notable de relâchement du sphincter anal qui est entr'ouvert. Les matières s'échappent constamment et l'enfant a besoin d'être garni en permanence.

L'interrogatoire révèle que le malade a eu une angine légère trois semaines auparavant, à la suite de laquelle a existé du nasonnement.

On porte le diagnostic de paralysie diphtérique du sphincter accal. Tous les autres muscles sont respectés.

On institue le traitement par le sérum antidiphtérique, qui amène une guérison complète et durable au bout de quelques jours.

Observation V

(Due à l'obligeance du Docteur Le Meignen)

Fillette de 7 ans qui a présenté une angine diphtérique traitée et rapidement guérie par le sérum. Dix jours après, survient du nasonnement, les liquides sont rejetés par les narines.

Il existe en outre une parésie, plutôt qu'une paralysie vraie de l'accommodation. Elle consiste en une difficulté de la lecture; l'enfant ne peut pas lire à la distance à laquelle elle lisait quelques instants auparavant.

On pratique une première injection de sérum de 20 centimètres cubes, suivie les trois jours suivants d'une injection quotidienne de 10 centimètres cubes.

La paralysie de l'accommodation disparaît d'abord, puis celle du voile du palais progressivement en quelques jours jusqu'à guérison complète.

Observation VI

(Personnelle)

Paralysie diphtérique oculaire rapidement guérie par le sérum antidiphtérique

L. E..., lieutenant d'infanterie, 30 ans, entre à l'hôpital Broussais de Nantes le 21 mars 1919 pour troubles oculaires.

Il y a cinq semaines, angine diphtérique confirmée par l'examen de laboratoire. Depuis huit jours, il existe une paralysie du voile du palais; en même temps, la lecture devient pénible, puis impossible.

L'examen oculaire pratiqué le 24 mars 1919 donne comme résultat:

Pupilles sensiblement égales avec bonnes réactions.

Fond d'œil normal.

V = 1 d. chaque œil avec un verre de + 1 d. La lecture du n° de Wecker ne peut être faite qu'avec un verre de + 4 d.

Amplitude d'accommodation réduite à 3 a.

Le 23 mars, on pratique une injection de 40 centimètres cubes de sérum antidiphtérique.

Le 24 mars, le sujet lit le n° 2 de Wecker avec un verre de + 2 d. L'amplitude d'accommodation est augmentée de 2 d.

L... part en convalescence dès le 26 mars et n'a pu être suivi. Mais l'amélioration brusque survenue dès le lendemain de l'injection permet d'affirmer l'efficacité du choix du sérum.

CONSIDERATIONS PATHOGENIQUES

Le mécanisme pathogénique des paralysies diphtériques est un problème complexe dont la connaissance précise serait susceptible de donner l'explication de l'action thérapeutique du sérum. On conçoit tout l'intérêt qui s'attache à cette étude.

Peu de questions ont suscité autant de recherches, et si certains résultats sont désormais acquis d'une façon indiscutable, bien des aspects du problème sont encore entourés d'obscurité.

Nous allons rappeler simplement les faits acquis, ainsi que les théories émises et acceptées jusqu'à présent.

Tout d'abord, une première question se pose: quelle est la nature exacte de l'élément pathogène des paralysies diphtériques?

On connaît les expériences de Roux et Yersin, Pour ces auteurs, la diphtérie est une maladie locale dont l'agent pathogène: le bacille de Lœffler, cantonné au niveau des fausses membranes, n'envahit jamais l'organisme. Il sécrète ue toxine soluble qui dialyse dans les capillaires et passe dans la circulation générale. L'injections aux animaux de liquide filtré d'une culture de bacilles de Lœfler provoque l'apparition de paralysies caractéristiques.

C'est la théorie aujourd'hui classique.

Rappelons cependant que certains auteurs ont voulu incriminer l'action directe du bacille. D'après les travaux de Barbier, Tollemer, Richardière et Ullmann, Coccurat, Taccini, les paralysies diphtériques seraient non plus d'ordre toxique, mais d'ordre bactérien. Certains auteurs auraient retrouvé le bacille lui-même dans la substance veineuse (Barbier). Quoi qu'il en soit, si cette théorie est possible, elle est loin de répondre à la majorité des faits. En règle générale, la théorie toxique de Roux et Yersin garde toute sa valeur.

Cependant M. Rist, à la suite d'expériences sur les cobayes, est arrivé à admettre l'existence d'une toxine différente de la toxine soluble, diffusible. Cette toxine qu'il nomme endotoxine, par opposition à l'exotoxine, serait fixée au corps bacillaire lui-même. Elle est lentement diffusible et à action tardive. De plus et ce serait là pour M. Rist une différence capitale, elle ne subit pas l'action préventive et neutralisante du sérum, contrairement à l'exotoxine contre laquelle sont immunisés les animaux fournisseurs de ce sérum. Ainsi, s'expliquerait pour cet auteur l'inefficacité relative du sérum dans les paralysies antidiphtériques.

De plus, en se basant sur le nombre assez considérable de paralysies qui surviennent chez des malades traités déjà par des doses importantes de sérum antitoxique et sur lesquelles le sérum n'exerce donc aucune action préventive, M. Rist écrit : « Il me paraît difficile que ces paralysies soient dues à la toxine soluble. J'ai démontré que chez l'animal on peut, après immunisation contre la toxine soluble par l'antitoxine provoquer des paralysies par l'inoculation de corps de bacilles débarrassés de la toxine soluble. Et ces paralysies ont précisément le caractère de celles qu'on observe en clinique humaine : elles

sont tardives, variables et incomplètes. Ces caractères, on n'est jamais parvenu à les reproduire au moyen de la toxine soluble » Soc. méd. des hôpitaux de Paris, mai 1907).

Il est à noter que les faits signalés par M. Rist ont été en tous points confirmés par les expériences personnelles de J.-P. Ménard. M. Netter également se range à l'avis de M. Rist. Il semble donc bien que l'hypothèse de l'endotoxine renferme une grande part de vérité.

Faut-il en conclure que le sérum parfois incapable de prévenir les paralysies est de plus absolument impuissant à les combattre? Ici, l'argument clinique doit avoir le dernier mot. En présence des observations concluantes des auteurs, auxquelles nous avons tenu à apporter notre contribution personnelle, il n'est pas douteux que le sérum possède une action manifeste sur les paralysies.

Et d'ailleurs les théories et les faits ne sont pas inconciliables. Sans doute, ces toxines révélées par les microbes diffèrent des toxines contenues dans les corps bacillaires, mais dans les bouillons de culture où on cultive les bacilles diphtériques, les bacilles morts dégagent sans doute par macération une partie de leurs endotoxines et les chevaux immunisés au moyen de ces cultures, donnent un sérum qui n'est pas inefficace contre ces produits bactériens (Netter).

N'est-ce pas là une preuve de l'action à la fois antitoxique et antimicrobienne du sérum antidiphtérique et la justification de son efficacité thérapeutique dans les paralysies diphtériques.

S'il est bien prouvé, par les diverses expériences dont nous venons d'enregistrer les résultats que les paralysies diphtériques sont liées à la fixation des toxines issues des bacilles sur le système nerveux, le mode d'action, comme

le siège de fixation des produits toxiques est encore un problème.

Différentes théories ont été proposées. Œrtel, Vulpian, Batteus, etc. chez l'homme, Enriquez, Croq, Ferré, etc., chez les animaux décrivent des lésions médullaires, allant jusqu'au foyer de myélite subaiguë, tandis que Charcot, Déjerine, Gombault insistent sur les altérations névritiques.

En un mot, c'est l'opposition entre les lésions périphériques de polynévrite et les lésions centrales bulbo-médullaires. En réalité, il y a association des deux sortes de lésions.

Il résulte des expériences de Babonneix que la toxine diphtérique remonte du foyer infecté vers les centres nerveux par la voie ascendante des nerfs périphériques, à la façon de la toxine tétanique. L'infection est-elle légère, l'intoxication se localisera aux troncs nerveux du voisinage; plus intense, l'extension se fera aux nerfs périphériques à une plus grande distance jusqu'à gagner dans certais cas la moelle et surtout le bulbe où pourront se faire de véritables lésions en foyer.

Guillain et Laroche ont eu le mérite de montrer l'affinité élective de la toxine diphtérique pour les centres nerveux et en particulier pour les noyaux bulbaires. Ces auteurs inoculant au cobaye comparativement les diverses régions de bulbe d'un malade mort de paralysie diphtérique grave, ont pu démontrer que la toxine s'était fixée avec élection sur les noyaux gris du bulbe, tandis que les inoculations réalisées avec des émulsions de la moelle cervicale et de la région antérieure pyramidale du bulbe, furent absolument négatives.

On voit donc que la localisation de la toxine dépend surtout de l'intensité du processus toxi-infectieux.

C'est dans les formes aiguës que se rencontreront les lésions les plus nettes des centres nerveux : dégénérescences cellulaires avec chromatolyse et vacuolisation, vasodilatations congestives et parfois même ébauche de réaction inflammatoire susceptible même de se traduire par de l'hyperalbuminose rachidienne (Ducamp et Avrieu). On peut admettre avec Babonneix que les lésions centrales et périphériques varient en sens inverse ; les intoxications aiguës majorant leur action sur les cellules, tandis que les lésions périphériques répondent aux états subaigus et chroniques d'intoxication.

Mais dans l'un et l'autre cas, la cause la plus communément admise des paralysies diphtériques est la persistance du bacille de Lœfler à l'état de saprophyte dans le rhino-pharynx. Une fois les lésions objectives disparues sous l'influence de doses insuffisantes de sérum pour amener également la disparition du bacille, celui-ci pourra continuer à végéter sans réaction locale précise. Il n'en conservera pas moins la dangereuse faculté de sécréter ses toxines qui iront par leur localisation sur les différentes parties du névraxe produire ces paralysies si fréquemment observées.

Et, dans ces conditions, pourquoi ne pas vouloir reconnaître la nécessité thérapeutique du sérum dont le rôle principal sera de stériliser la muqueuse pharyngée du malade et d'arrêter ainsi la source de production des toxines responsables des paralysies.

TRAITEMENT

Quoi qu'il en soit des théories exactes sur le mécanisme des paralysies diphtériques, il est hors de doute à ne vouloir considérer que les résultats cliniques, que la sérothérapie représente l'arme thérapeutique à mettre nécessairement en œuvre.

Le nombre d'observations où la guérison fut obtenue par le sérum est assez considérable; et les observations que nous rapportons n'ont que le mérite de représenter l'expérience personnelle que nous avons pu nous faire sur la question. L'observation I notamment nous paraît tout à fait démonstrative.

On ne saurait donc trop insister sur la nécessité de la sérothérapie. Mais la conduite du traitement exige, dans certains cas des doses massives, auxquelles il ne faut pas craindre de recourir. C'est là une notion capitale. De faibles doses sont inefficaces et parfois dangereuses, par la fausse sécurité qu'elles donnent, de hautes doses peuvent amener les résultats les plus inespérés. Nous ne saurions trop insister sur ce fait. C'est ainsi que dans un des cas rapporté dans cette étude, un de nos petits malades a reçu plus d'un litre de sérum en injection.

On connaît également la remarquable observation de MM. Sicard et Barbé où la guérison du malade fut obte-

nue avec une quantité globale de 540 centimètres cubes injectés en vingt-sept jours.

Ces observations prennent une signification particulièrement éloquente si on les rapproche de trois autres cas rapportés par les mêmes auteurs, l'un non soumis à la sérothérapie, et les deux autres traités par le sérum à doses insuffisantes qui ont eu une évolution mortelle.

Certains auteurs pratiquent dès les premiers jours des injections quotidiennes massives de 40 centimètres cubes. Pour notre part, nous n'avons jamais atteint cette dose que dans un seul cas (observ. I). La dose de 20 centimètres cubes *pro die* nous a paru suffisante à condition de savoir continuer à la donner pendant un temps suffisamment long. De plus, nous recommandons l'instillation dans les narines du malade de quelques gouttes de sérum qui iront exercer une influence locale des plus appréciables au niveau de la muqueuse rhino-pharyngée où peuvent se cacher encore des bacilles diphtériques à l'état saprophyte.

Dans certains cas, les premières injections ont paru provoquer une accentuation passagère des phénomènes paralytiques, mais si l'on continue le traitement sérothérapique, c'est peut-être justement dans ces cas que l'on observe les améliorations les plus rapides.

Cependant, la nécessité de recourir à des doses aussi élevées et prolongées n'a pas manqué d'être invoquée comme un véritable danger par les adversaires de la sérothérapie. Depuis la connaissance des inconvénients redoutables de l'anaphylaxie, on pouvait être à juste titre alarmé par l'emploi de doses aussi fortes de sérum. En réalité ce danger n'est pas tel qu'il doive faire rejeter la méthode.

Parmi les cas que nous avons rapportés, un seul nous

a présenté des manifestations sériques, à la vérité des plus bénignes. Encore s'agit-il de cet enfant chez qui nous fûmes amenés à injecter jusqu'à 1.080 centimètres cubes de sérum. Le seul incident que nous ayons noté, fut une éruption érythémateuse au point d'injection à la cuisse, érythème qui disparut en vingt-quatre heures, pour apparaître à la poitrine d'où il s'effaça de la même façon dans le même laps de temps.

Dans l'observation de MM. Sicard et Barbé, que nous avons déjà signalée, il ne survint aucun accident sérique, aucune réaction locale ou générale.

De même, dans toute une série de cas publiés par M. Comby, à la Société médicale des hôpitaux de Paris (mai 1907), il ne s'est produit qu'une fois des accidents sériques qui ont consisté en une albuminurie éphémère et en une éruption morbilliforme sans importance.

Et même, en admettant que certains accidents généraux plus graves puissent survenir, bien qu'ils n'aient jamais été observés, il nous reste la ressource de la méthode anti-anaphylactique de Besredka. On en connaît le principe. L'injection d'une petite quantité de sérum, faite un certain temps avant l'injection massive totale, entrave le mécanisme du choc anaphylacique et met à coup sûr à l'abri des accidents qui pourraient survenir à la suite de l'injection totale faite en une seule fois.

Cette pratique nous a donné toute garantie dans le seul cas où nous ayons observé une éruption sérique érythémateuse et où cependant la gravité des symptômes nous faisait un devoir de continuer de hautes doses, longtemps prolongées au point d'atteindre un chiffre considérable et cela pour ainsi dire en pleine et parfaite sécurité.

CONCLUSIONS

De notre étude, nous dégagerons en matière de conclusions les propositions suivantes:

Il semble prouvé, par l'expérimentation, que les paralysies diphtériques sont liées à la fixation de toxines (exo ou endotoxines) sur le système nerveux et que le sérum, à la fois antitoxique et antimicrobien, est doué d'une efficacité indéniable à l'égard de ces paralysies.

En conséquence, toute paralysie diphtérique aussitôt le diagnostic étiologique posé, sera immédiatement traitée par la sérothérapie.

Les injections seront faites au début et pendant les premiers jours à la dose de 20 centimètres cubes. Selon la gravité des symptômes, la même dose ou seulement 10 centimètres cubes, seront continuées jusqu'à guérison manifeste.

Malgré le taux élevé de sérum injecté auquel on sera parfois obligé de recourir, des accidents d'ordre anaphylactique ne sont guère à craindre.

Les manifestations sériques le plus souvent signalées sont bénignes. Elles consistent en éruption érythémateuse locale ou diffuse transitoire, parfois en une albuminurie éphémère sans gravité.

En présence d'une réaction sérique, et afin de pouvoir poursuivre en toute sécurité à l'abri d'accident de cet ordre, les injections de sérum nécessaires, on aura recours à la méthode de Besredka, dont l'efficacité n'a plus à faire ses preuves.

OUVRAGES CONSULTES

Comby. — *Arch. des mal. des enfants,* 1904.

Sicard. — *Soc. de méd. des hôpitaux,* 1906.

Ginestous. — Sur un cas de paralysie diphtérique de l'accommodation et de la convergence. *Ass. d'oculitique,* t. 122, p. 115, 1902.

Aubineau. — La sérothérapie dans la paralysie diphtérique de l'accommodation. *Ann. d'oculist.,* 1906.

Marfan. — Leçons sur la diphtérie.

Aubertin. — Etude clinique des paralysies diphtériques. *Arch. gén. de méd.,* 1909.

Guillain et Guy-Laroche. — Physiopathologie des paralysies diphtériques. *Soc. méd. hôp.,* 1909.

Roque et Cordier. — *Soc. méd. des hôp. de Lyon,* 1910.

Cabannes. — Paralysie diphtérique des deux droits externes. *Bull. de la Soc. franç. d'ophtalmologie,* 1910.

Terrier. — Paralysie des deux droits externes. *Bull. de la Soc. franç. d'ophtal.,* 1912.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Contribution à l'étude du Traitement des Paralysies diphtériques par le sérum antidiphtérique.

Par M. René Robert Vergnet.

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 7 mars 1922.

Le Professeur,

BOSC.

Vu :

Montpellier, le 7 mars 1922.

Le Doyen,

E. DERRIEN.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 8 mars 1922.

Le Recteur,

Jules COULET